

451

## **IL TRAPIANTO ORTOTOPICO DEL FEGATO**

THOMAS E. STARZL, M.D., PH. D.

*From the Department of Surgery of the School of Medicine,  
University of Colorado Health Sciences Center  
and the Denver Veterans Administration Medical Center, Denver, Colorado*

E' ormai noto che esiste la possibilità rivoluzionaria di utilizzare il fegato per il trattamento dello stadio terminale delle epatopatie.

Nel gennaio 1980 si celebra il decimo anno di sopravvivenza con fegato trapiantato (la più lunga della letteratura) di un paziente da noi trattato. Si tratta di uno dei 12 malati sottoposti a trapianto e seguiti per più di 5 anni.

La nota positiva di questo tipo di trattamento è rappresentata dall'eccellente tenore di vita che i pazienti conducono e dalla riabilitazione sociale e professionale.

La nota negativa è data, invece, dal fatto che i buoni risultati non vengono raggiunti con regolarità e non possono essere previsti con esattezza. In questa breve rassegna considereremo la esperienza da noi fatta presso l'Università di Denver nel Colorado, mettendo in risalto le cause dell'elevata mortalità precoce e le prospettive future di questo mezzo terapeutico.

### **TIPI DI TRAPIANTO DI FEGATO**

Esistono due tipi di trapianto di fegato. Il primo consiste nel porre l'organo in una sede eterotopica come lo spazio paravertebrale destro, lasciando in situ il fegato malato.

Questo tipo di trapianto è raramente utilizzato perchè, per motivi metabolici discussi altrove (1), il fegato ausiliario necessita di una diretta vascolarizzazione portale dal distretto venoso splancnico. Esiste solo un esempio di lunga sopravvivenza dopo trapianto eterotopico. Si tratta di paziente operato più di 6 anni fa da Fortner a New York per atresia delle vie biliari. Gli altri 42 tentativi effettuati in tutto il mondo, 4 dei quali presso il nostro Centro, sono falliti in breve tempo.

Il secondo tipo di trapianto, largamente più usato, prevede l'impianto del fegato in sede ortotopica, dopo rimozione dell'organo malato.

Quanto segue sarà riferito soltanto al secondo tipo di intervento.

### *INDICAZIONI PER IL TRAPIANTO*

Da Marzo '65 a Dicembre '77 abbiamo trattato 141 pazienti con trapianto ortotopico di fegato (3,4).

Dei 141 soggetti trattati, 74 erano neonati o bambini e 67 adulti (tabella 1).

TABLE 1

| INDICATIONS FOR TRANSPLANTATION (1963-1977) IN PATIENTS<br>≤ 18 YEARS |    |
|---|----|
| BILIARY ATRESIA   | 48 |
| CHRONIC AGGRESSIVE HEPATITIS  | 12 |
| INBORN METABOLIC ERRORS   | 8* |
| HEPATOMA  | 3  |
| NEONATAL HEPATITIS  | 2  |
| CONGENITAL BILIARY CIRRHOSIS  | 1  |
| TOTAL   | 74 |
| * Inborn errors   |    |
| ALPHA <sub>1</sub> -ANTITRYPSIN DEFICIENCY                            | 4  |
| WILSON'S DISEASE  | 2  |
| TYROSINEMIA   | 1  |
| TYPE II GLYCOGEN STORAGE DISEASE                                      | 1  |

L'affezione più comunemente riscontrata nel gruppo pediatrico era l'atresia delle vie biliari seguita a distanza dall'epatite cronica aggressiva. In questo gruppo c'erano anche 8 pazienti affetti dalle malattie metaboliche congenite riassunte nella tabella 1. E' stato accertato che queste vengono corrette permanentemente con il trapianto di fegato di fenotipi normali. Un esempio tipico viene illustrato nella figura 1. Si tratta di un ragazzo af-

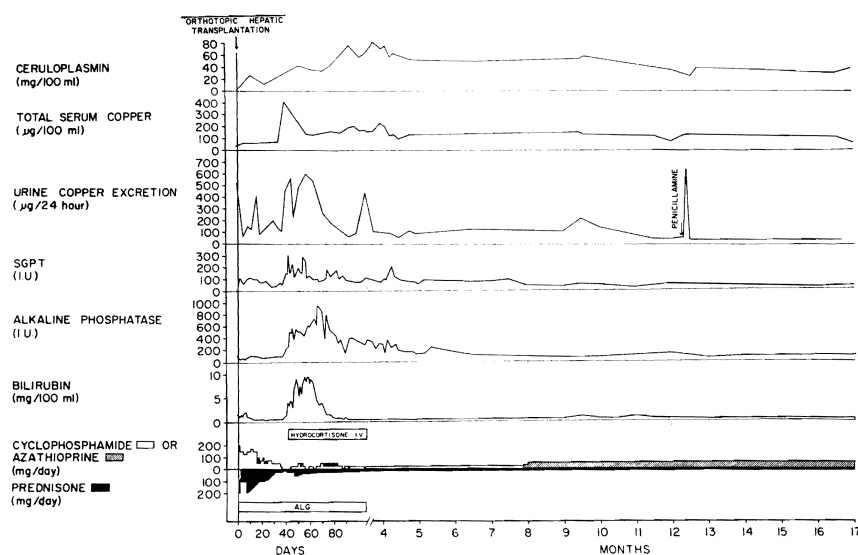


Fig. 1 — E' illustrato il decorso clinico in un paziente affetto da morbo di Wilson e sottoposto a trapianto di fegato in sede ortotopica più di 6 anni fa. Si può osservare l'innalzamento della ceruloplasmina serica che, dapprima non dosabile, raggiunge valori normali e la cupruresi massiva che dura per circa 1 anno. A questo paziente abbiamo somministrato azatioprina e ciclofosfamide a cicli alternati. Il deterioramento della funzione epatica dopo 1 mese è dovuto ad un'epatite HBsAg positiva

fetto da morbo di Wilson in cui, dopo il trapianto, la ceruloplasmina sierica, dapprima non dosabile, aumentò fino a raggiungere valori normali. Il paziente per molti mesi andò incontro ad una cupruresi massiva con scomparsa dei depositi di rame a livello corneale (anello di Kayser/Fleischer) e delle anomalie neurologiche tipiche della malattia. Il paziente vive ancora ed ha una

funzione epatica normale ad 8 anni e 9 mesi di distanza dall'intervento.

Nella tabella 2 sono riportate le indicazioni all'intervento nel gruppo dei pazienti adulti. Esse si possono attualmente ancora considerate valide con l'eccezione delle neoplasie primitive del fegato. Le indicazioni più comuni rimangono pertanto l'epatite aggressiva e la cirrosi alcolica.

TABLE 2

| INDICATIONS FOR TRANSPLANTATION (1963-1977) IN PATIENTS<br>19 TO 70 YEARS OLD |    |
|---|----|
| CHRONIC AGGRESSIVE HEPATITIS  | 23 |
| PRIMARY LIVER MALIGNANCY  | 16 |
| ALCOHOLIC CIRRHOSIS   | 15 |
| PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS   | 5  |
| SCLEROSING CHOLANGITIS  | 4  |
| SECONDARY BILIARY CIRRHOSIS   | 2  |
| MASSIVE HEPATIC NECROSIS (B VIRUS)  | 1  |
| BUDD-CHIARI SYNDROME  | 1  |
| TOTAL   | 67 |

#### *IL PROBLEMA DEL TRAPIANTO IN CORSO DI NEOPLASIE EPATICHE*

Sono stati operati di trapianto di fegato per neoplasie epatiche (epatomi non resecabili, carcinomi delle cellule duttali, angiosarcomi e colangiosarcomi) 3 bambini e 16 adulti. 10 di questi pazienti hanno avuto una sopravvivenza inferiore ai 3 mesi, mentre gli altri sono andati incontro a diffusione metastatica, che ha contribuito o è stata direttamente responsabile della morte in un lasso di tempo variabile da pochi mesi a diversi anni. La stessa incidenza di ripresa del tumore (70%) si riscontra nella casistica del Cambridge-King's College (5). In considerazione di ciò manifestiamo sempre meno entusiasmo per il trattamento

delle neoplasie maligne con il trapianto ed attualmente cerchiamo addirittura di evitarlo. Tuttavia nonostante l'atteggiamento pessimistico, non si può negare che alcuni pazienti hanno beneficiato del trapianto. La nostra sopravvivenza più lunga, che è attualmente di 10 anni dall'intervento, si è avuta nel corso di trattamento di un paziente operato per atresia delle vie biliari, ma nel quale si era riscontrata accidentalmente la presenza di un epatoma. Tre dei nostri pazienti hanno avuto una sopravvivenza superiore ai 3 anni nonostante la recidiva neoplastica ed uno di essi vive ancora.

#### *LA PRESENZA DEL VIRUS DELL'EPATITE*

Nel futuro le indicazioni principali per il trapianto negli adulti saranno costituite dall'epatite cronica aggressiva e dalla cirrosi di Laennec. La presenza del virus B dell'epatite nel sangue non è una controindicazione, dato che può essere impiegato per il trattamento post-operatorio un siero iperimmune (5). La cirrosi in fase avanzata necessita di una tecnica operatoria molto perfezionata. In questi casi per migliorare i risultati è opportuno selezionare i candidati. Troppo spesso infatti in passato, i pazienti trattati erano già moribondi al momento dell'intervento.

#### *CONTROINDICAZIONI RELATIVE*

Teoricamente tutte le malattie epatiche allo stato terminale sarebbero suscettibili di trattamento con trapianto, come risulta evidente dalle tabelle 1 e 2.

Le controindicazioni relative sono rappresentate dall'età avanzata (superiore ai 50 anni) e dalle infezioni.

Naturalmente, bisognerebbe evitare di intervenire in uno stadio troppo precoce della malattia, senza tuttavia commettere l'errore, ugualmente grave, di aspettare troppo a lungo.

#### *STUDIO DI ISTOCOMPATIBILITA'*

Per questo tipo di trapianto non si tiene conto eccessivamente dei risultati degli esami immunologici. Quasi tutti i nostri pa-

zienti infatti hanno ricevuto un nuovo fegato in presenza di 3 o 4 HLA incompatibili.

La resistenza del fegato alle forme iperacute di rigetto non ha permesso l'effettuazione del trapianto in presenza di anticorpi citotossici (11 esempi) e di isoagglutinine di gruppi sanguigni incompatibili (11 esempi).

### *TECNICA OPERATORIA*

La sostituzione del fegato è molto semplice in linea di principio. Tuttavia la sua attuazione, rappresenta una delle imprese chirurgiche più difficili. La perdita totale di sangue può raggiungere migliaia di cc. Nei cirrotici inoltre la concomitanza dell'ipertensione venosa e della insufficiente coagulazione può rendere impossibile l'emostasi sino all'arrivo del nuovo fegato. La sintesi dei fattori della coagulazione da parte del fegato trapiantato, abbinato alla decompressione venosa, consentono una rapida e miracolosa cessazione dell'emorragia.

### *INNESTO OMOLOGO CADAVERICO*

Dal 1968 praticamente tutti i trapianti di fegato sono stati effettuati con organi prelevati da cadaveri ai quali batteva ancora il cuore. Nonostante ciò tuttavia occasionalmente vengono impiegati organi danneggiati irreparabilmente da fatti ischemici preesistenti che sfortunatamente non possono ancora essere resi reversibili.

Il procedimento di conservazione dell'organo da trapiantare inizia con l'infusione di una soluzione fredda di elettroliti nello stesso momento in cui cessa l'apporto ematico. Noi abitualmente infondiamo soltanto la vena porta. Impiegando la soluzione di Collins (inizialmente usata per conservare i reni) è stato possibile conservare fegati di cani per un giorno intero. Risultati analoghi sono stati ottenuti da Calne e coll. impiegando una soluzione plasmatica modificata (5).

Questi progressi nella conservazione dell'organo hanno permesso il trasferimento di fegati da una città all'altra degli Stati Uniti e dell'Inghilterra.

## ANASTOMOSI VASCOLARI

Le prime anastomosi da eseguire sono quelle della vena cava. Durante la loro esecuzione è necessario continuare ad infondere la vena porta con una soluzione elettrolitica. Si possono infatti osservare delle bolle d'aria che vengono fuori dall'innesto (fig. 2).

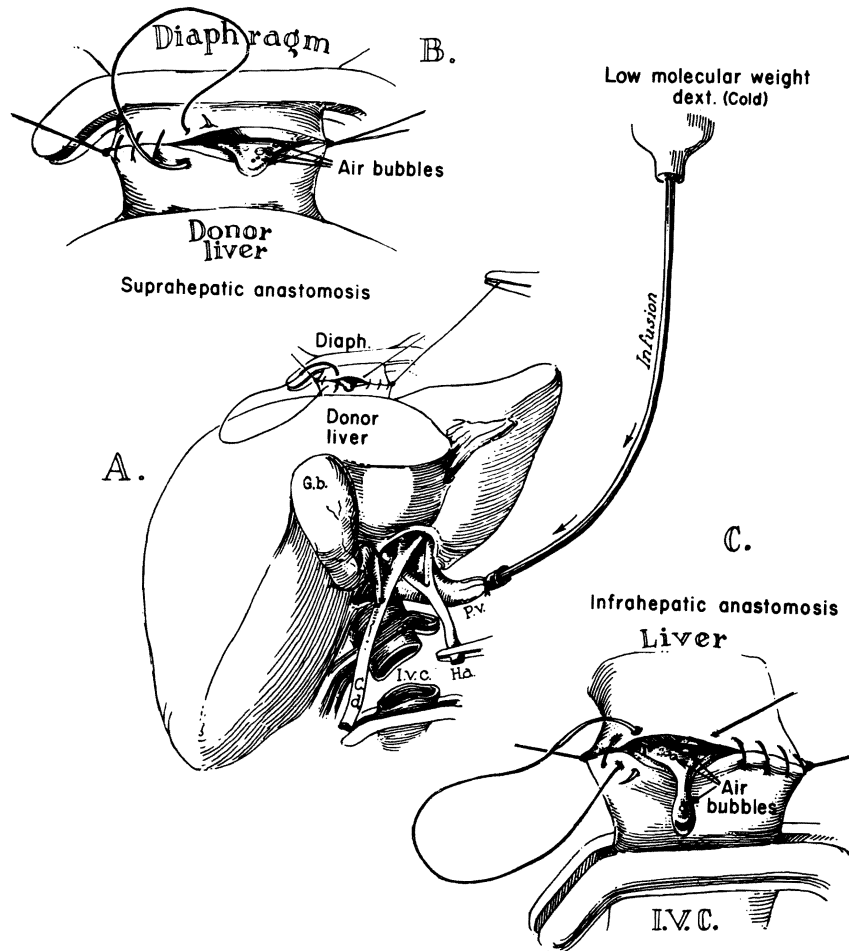


Fig. 2 — Tecniche per la prevenzione dell'embolia gassosa dopo trapianto ortotopico.

A: perfusione continua di soluzione elettrolitica attraverso la vena porta, durante l'effettuazione dell'anastomosi tra la vena cava e le sovraepatiche.

B e C: fuoriuscita di aria dalle anastomosi instaurate

Se l'infusione non è continua durante questo momento, le bolle possono essere immesse in circolo una volta ristabilita la normale vascolarizzazione. Quindi possono passare attraverso comunicazioni anomale secondarie all'epatopatia dal sangue venoso a quello arterioso ed al circolo cerebrale.

Infatti nella nostra recente esperienza abbiamo riscontrato una alta incidenza di embolia cerebrale gassosa, che si elimina con una buona tecnica di infusione.

Le strutture ilari hanno calibro più piccolo. Nei bambini e nei giovani abbiamo usato sempre di più tecniche microvascolari in modo particolare per la ricostruzione dell'arteria epatica e della vena porta, allo scopo di evitare soprattutto nei pazienti in età pediatrica l'alta incidenza delle trombosi di questi piccoli vasi.

### *IL TRATTO BILIARE*

La ricostruzione dell'albero biliare è la parte dell'intervento più suscettibile di complicanze (4). Nelle nostre prime esperienze un paziente su tre aveva, dopo l'intervento, ostruzioni o fistole biliari. Ma anche quando non vi erano fistole o ostruzioni, esisteva un'alta incidenza di batteriemia, probabilmente dovuta alla contaminazione dei dotti biliari secondaria alla colecistoduodenostomia (fig. 3A) usata a quel tempo.

Dal 1974 noi non impieghiamo più la colecistoduodenostomia. Riteniamo infatti che il metodo migliore di abboccamento delle vie biliari sia rappresentato dalla coledoco-coledocostomia (fig. 3D). Se non è possibile l'esecuzione (ad es. in caso di atresia delle vie biliari) noi ricorriamo alla colecistodigiunostomia (fig. 3B) oppure alla coledocodigiunostomia (fig. 3C).

Calne e coll. in Inghilterra hanno ulteriormente modificato le metodiche di ricostruzione delle vie biliari mettendo a punto un intervento che per la sua complessità non è molto diffuso.



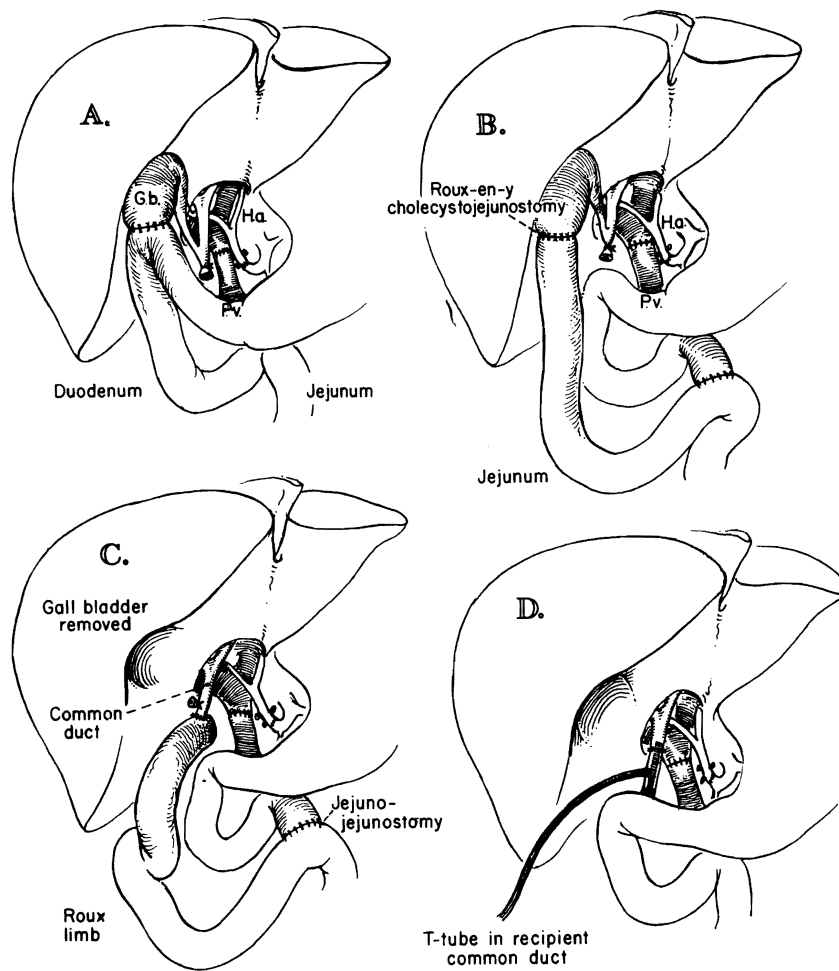


Fig. 3 — Le tecniche di ricostruzione delle vie biliari usate per la maggior parte dei pazienti trattati in Colorado.

A: Colecistoduodenostomia.

B: Colecistodigiunostomia.

C: Coledocodigiunostomia dopo colecistectomia.

D: Coledoco-colecodostomia. Da notare che il tubo a T viene applicato se possibile, nel dotto comune del ricevente.

### *LA SPLENECTOMIA*

La splenectomia di solito viene effettuata al momento del trapianto. La maggioranza dei pazienti trattati, infatti, presenta una notevole splenomegalia ed un ipersplenismo tale che il trattamento con cortisone ed azatioprina potrebbe essere rischioso senza eliminare l'affezione.

### *COMPLICANZE NON IMMUNOLOGICHE*

A causa delle grosse difficoltà di esecuzione del trapianto di fegato, non c'è da stupirsi dell'esistenza di una lunga lista di complicanze. Esse sono state responsabili di più della metà dei decessi avvenuti entro 1 anno dall'intervento (3, 4, 6) e comprendono per lo più trombosi vascolari, emorragie, cause sconosciute di danni ischemici dell'organo trapiantato, ostruzioni e fistole delle vie biliari. Queste complicanze hanno inoltre influenzato il trattamento immunodepressivo post-operatorio.

E' ormai accertato che le complicanze a carico delle vie biliari (specialmente le ostruzioni) rappresentano nella maggioranza dei casi la causa dell'ittero post-operatorio che si sviluppa dopo un periodo iniziale di bilirubinemia normale. La sede abituale dell'ostruzione è il punto in cui viene legato il dotto cistico in corso di colecistodigiunostomia (fig. 3B). In questi casi si è dimostrato efficace l'intervento di rimozione della colecisti seguito da coledocodigiunostomia (fig. 3C).

La diagnosi e la terapia delle complicanze a carico delle vie biliari sono migliorate grazie all'impiego crescente dei vari tipi di colangiografia (percutanea, retrograda o con tubo a T).

Un'altra complicanza è rappresentata da infezioni virali del fegato trapiantato, sempre più spesso documentate dall'introduzione dell'agobiopsia presso il nostro Centro.

Gravi epatiti a carico dell'organo trapiantato infatti sono state causate dal virus B, da herpes, chicken pox ed adenovirus.

Un esempio di epatite B è illustrato nella figura 1. La diagnosi corretta ci ha evitato di commettere in questo caso l'errore letale di intensificare la terapia immunodepressiva proprio nel momento meno opportuno.

Le altre complicanze più comuni come infezioni, trombosi vascolari e fistole sono difficilmente trattabili a causa della terapia immunodepressiva concomitante.

### *IMMUNODEPRESSIONE*

Un trattamento con farmaci immunodepressivi è la regola dopo il trapianto di ogni organo. A tutti i nostri pazienti è stata somministrata una terapia farmacologica a base di citostatici (azatioprina oppure ciclofosfamide) e prednisone (figura 1). Ai due farmaci abbiamo spesso aggiunto una globulina eterologa anti-linfociti (ALG). Un rigetto irreversibile è di solito prevenuto dall'impiego di questi mezzi terapeutici. Perciò si è a lungo discusso, sul vantaggio di un impiego sistematico di alte dosi di farmaci immunodepressivi.

Questa linea di condotta richiede una puntualizzazione sulla base di nostre recenti esperienze (4, 6) fatte in pazienti sottoposti a frequenti biopsie dell'organo trapiantato. Noi non abbiamo mai riscontrato nelle biopsie un rigetto irreversibile, ma chiari segni di rigetto cronico di grado variabile in rapporto all'epoca della biopsia stessa. In diverse occasioni tuttavia sia alle biopsie che in corso di autopsia mancavano in molti fegati trapiantati segni di rigetto.

Evidentemente l'intensificazione dell'immunosoppressione, pur indicata per salvare questi fegati, aveva avuto un effetto letale in presenza di complicanze a carattere tecnico o meccanico. Pertanto, la tendenza ad ascrivere l'alta mortalità dopo il trapianto di fegato a fattori diversi dal rigetto (4, 5) è probabilmente non completamente corretta. In seguito discuteremo la possibilità di una terapia immunosoppressiva più efficace da cui dipenderà senza dubbio una migliore sopravvivenza.

### *RISULTATI*

Nel riportare la nostra esperienza (3, 4, 6) abbiamo suddiviso i casi di trapianto ortotopico del fegato in 3 serie.

La prima serie consiste di 111 pazienti trattati tra marzo 1963 e luglio 1976. Di questi solo 31 (28%) sono sopravvissuti per un

periodo superiore ad 1 anno (tabella 3). L'andamento della sopravvivenza è migliorato solo leggermente durante questo periodo. Infatti suddividendo i 111 casi in 4 sottogruppi rispettivamente di 25, 25, 25 e 36 pazienti le sopravvivenze superiori ad 1 anno di ciascun sottogruppo sono state in ordine successivo di 5 (20%), 6 (24%), 8 (32%) e 12 (33%) pazienti.

18 pazienti di questa prima serie sono deceduti dopo un periodo variabile dai 12 ai 72 mesi dall'intervento ed al giorno d'oggi sopravvivono solo 13 pazienti dopo 4 - 10 anni.

La causa più comune di morte dopo 1 anno è stato il rigetto cronico, sebbene abbiano contribuito anche neoplasie ricorrenti, ostruzioni non individuate dell'albero biliare ed epatiti. Una mortalità dopo un periodo superiore ad 1 anno è presente anche nella casistica del Cambridge-King's College (5). Fino al Maggio '78 Calne e Williams hanno seguito per almeno 1 anno 12 pazienti, dei quali 6 sono in seguito morti. In questa serie il caso con più lunga sopravvivenza è deceduto dopo 5,3 anni dall'intervento per ostruzione delle vie biliari e colangite.

La nostra seconda serie di pazienti inizia in giugno '76 e termina in dicembre '77. In questi casi abbiamo impiegato le metodiche operatorie, diagnostiche e terapeutiche descritte in precedenza. Dei 30 pazienti trattati, 13 sopravvivono tuttora ad una distanza variabile dai 2 ai 3,5 anni dall'intervento (tabella 3). Il quattordicesimo paziente, un bambino, è deceduto dopo 23 mesi per un'infezione sistemica da batteri e chicken pox virus. Un quindicesimo infine è deceduto dopo 16,5 mesi per un rigetto cronico e trombosi della vena porta. Pertanto la sopravvivenza dopo 1 anno è stata del 50%.

L'incremento della sopravvivenza col procedere dell'esperienza non è un evento presente solo nella nostra casistica. Un'esperienza analoga è stata fatta al Cambridge-King's College nel 1976 - 1977, 9 hanno avuto una sopravvivenza superiore all'anno fino a Maggio '78 ed altri 6 al controllo del 10 mese.

E' inquietante riferire che questo miglioramento dei risultati ottenuti presso il nostro centro non sono stati confermati nei 23 casi della terza e più recente serie per i quali abbiamo ora a disposizione un follow-up di 1 anno (Tabella 3). Dei 23 pazienti solo 6 (26%) sono vissuti per un anno intero. Come per le prime volte le cause più frequenti di morte sono state l'imperfetta

TABLE 3

| CASES OF LIVER REPLACEMENT AT THE UNIVERSITY OF COLORADO<br>FOLLOW-UP IS TO JANUARY 1, 1980 |       |                 |                      |
|---|-------|-----------------|----------------------|
|   | TOTAL | LIVED > 1 YEAR* | ALIVE NOW            |
| SERIES I  |       |                 |                      |
| (March, 1963 - July, 1976)  | 111   | 31 (28%)        | 13 (4 to 10 years)   |
| SERIES II   |       |                 |                      |
| (July, 1976 - January, 1978)  | 30    | 15 (50%)        | 13 (2 - 3 1/2 years) |
| SERIES III  |       |                 |                      |
| (March, 1978 - April, 1979)   | 23    | 6 (26%)         | 5 (1 - 1 3/4 years)  |
| * Late deaths after 1 to 6 years.   |       |                 |                      |

scelta dei casi, le complicanze tecniche, l'impiego di organi danneggiati e le complicanze dell'immunodepressione. Un calo nelle sopravvivenze è stato notato anche nel gruppo inglese nel 1978 ed anche nel 1979.

#### *PROSPETTIVE FUTURE*

Da quanto è noto è evidente che, anche se tutti gli errori e le complicanze non immunologiche del trapianto d'organo potessero essere eliminate, il clinico si troverebbe ancora di fronte ad una situazione nella quale il margine di sicurezza con l'impiego dell'immunosoppressione sarebbe minimo. Infatti, in considerazione degli scarsi risultati ottenuti con questa terapia immunodepressiva standardizzata per il trapianto di tutti gli organi, si è pensato di rivalutare la possibilità di usare il drenaggio del dotto toracico (TDD) in aggiunta alla terapia classica.

La maggior parte degli studi in proposito è stata condotta sul modello più semplice, cioè quello del trapianto renale. Inizialmente il TDD fu eseguito lo stesso giorno del trapianto renale e di quello epatico in diversi pazienti della terza serie. E' risultato evidente che si trattava di un impiego subottimale del TDD. Il rigetto renale infatti si instaurava durante le prime 3 settimane,

prima cioè che si stabilisse l'effetto immunodepressivo del TDD e nei trapianti di fegato, non si notò un evidente beneficio. Il TDD fu responsabile della morte di alcun paziente, ma probabilmente contribuì a causare le complicanze infettive tardive, senza peraltro mostrare un importante effetto profilattico del rigetto durante il periodo critico corrispondente alle prime 2 o 3 settimane dopo il trapianto.

Allo stato attuale noi consigliamo un pretrattamento con TDD per 4 o più settimane, in rapporto alla presenza o all'assenza di differenti tipi di anticorpi nel siero dei pazienti. Con questo metodo recentemente si è notevolmente ridotta l'incidenza del rigetto precoce in corso di trapianto renale (7).

Questo risultato potrebbe essere applicabile ad altri organi come il fegato anche se in questo caso vi sono ulteriori problemi. I candidati al trapianto di fegato, infatti, sono pazienti molto defedati ed un mese di trattamento con TDD potrebbe implicare rischi molto seri essenzialmente perchè in corso di ascite il volume del drenaggio linfatico, può essere molto elevato.

Secondo la nostra esperienza l'output può eccedere di 1 litro per ora. Ciononostante il nostro programma futuro prevede un pretrattamento con TDD o in alternativa la rimozione dei linfociti del sangue periferico (linfoferesi).

Un'altra possibilità da vagliare è quella di un miglioramento del trattamento farmacologico. Infatti esiste una nuova sostanza, estratta dai funghi, la Ciclosporina A, che ha permesso di ottenere successi spettacolari dopo trapianti di pelle o di organi in toto in ratti, conigli, cani e maiali. E' stata già usata a Cambridge da Calme in un trial limitato di trapianti renali.

Egli afferma di avere trattato un certo numero di pazienti sottoposti a trapianto renale con tale sostanza e di averli dimessi dall'Ospedale in buone condizioni anche quando in essi non è stata fatta terapia corticosteroidica. Pare, però che la Ciclosporina espliciti un effetto epatotossico; nel caso ciò si dovesse rivelare rispondente a verità, il suo impiego nel trapianto di fegato porrebbe seri problemi.

*RIASSUNTO*

Il trapianto di fegato è un mezzo terapeutico che allo stato attuale è suscettibile di ulteriori sviluppi. Solo nel nostro Centro già 52 pazienti trattati hanno avuto una sopravvivenza superiore ad 1 anno ed uno di essi vive tuttora a 10 anni dall'intervento. Però, le difficoltà tecniche dell'intervento ed i problemi connessi con un trattamento immunodepressivo efficace ed allo stesso tempo non dannoso impediscono di prevedere con esattezza la durata della sopravvivenza. Noi siamo convinti che le modalità del trattamento immunodepressivo debbano essere migliorate allo scopo di migliorare anche i risultati del trapianto. Abbiamo infine discusso la possibilità di sviluppare già nell'immediato futuro alcune prospettive in questo senso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Starzl T.E. and Terlbanché J.: Hepatotrophic substances. In *Progress In Liver Diseases*, Volume 6, (Popper H. and Schaffner F. Eds.). New York, Grune and Stratton, pp. 135-152, 1979.  
Viene trattato questo nuovo campo della fisiologia epatica con particolare riferimento agli effetti del sangue venoso splancnico sulla regolazione della struttura del fegato, della sua funzione e della sua capacità di rigenerare.
2. Fortner J.G., Yeh S.D.J., Kim D.K., Shui M.H. and Kinne D.W.: The case for technique of heterotopic liver grafting. *Transplantation Proc.* 11: 269-275, 1979.  
Questa serie di 43 trapianti di fegato in sede eterotopica effettuati in Centri diversi è stata presentata a Roma nel Settembre '78 alla Società Internazionale dei Trapianti. La metodica è presentata con un ottimismo forse eccessivo alla luce degli scarsi risultati.
3. Starzl T.E. (with the assistance of Putnam, C.W.): *Experience in Hepatic Transplantation*. Philadelphia, W.B. Saunders, pp. 1-553, 1969.  
Questa rassegna contiene tutta la letteratura mondiale (299 referenze) sul trapianto di fegato sia a carattere sperimentale che clinico sino all'inverno 1969. Sono descritti i 42 casi di trapianto di fegato nell'uomo effettuati a quel periodo, compresi i 29 (25 ortotopici e 4 eterotopici) fatti presso l'Università del Colorado. Sono descritte le tecniche chirurgiche ed anestesologiche ed i cambiamenti metabolici ed immunologici che seguono all'intervento. C'è anche una revisione riguardante gli sviluppi laboratoristici e le pratiche cliniche dell'immunodepressione per i trapianti d'organo in genere. I due capitoli del Prof. Porter del St. Mary's Hospital di Londra costituiscono una monografia completa sui trapianti epatici orto ed eterotopici nell'uomo e nell'animale. Sono descritti anche due casi di trapianto nell'uomo di fegato di scimpanzè.
4. Starzl T.E., Koep L.J., Halgrimson C.G., Hood J., Schroter G.P.J., Porter K.A. and Weil R., III: Fifteen years of clinical liver transplantation. *Gastroenterology* 77: 375-388, 1979.  
Sono descritti i primi 141 trapianti ortotopici fatti presso l'Università del Colorado. Essi comprendono 74 casi pediatrici e 67 adulti. C'è anche una documentazione dettagliata delle cause di morte precoce e tardiva. E' presa in considerazione tutta la letteratura più recente riguardante il trapianto di fegato.
5. Calne R.Y. and Williams R.: Liver transplantation. In *Current Problems in Surgery* (Ravitch MM., Ed.) Chicago, Yearbook Medical Publishers, Inc. 16: 3-44, 1979.  
E' un'importante descrizione di 74 trapianti effettuati al Cambridge-King's College con particolare riferimento alle ricerche nel campo laboratoristico. Sebbene tutti gli interventi siano stati fatti in pazienti adulti, le metodiche sono applicabili anche a soggetti in età pediatrica. Le opinioni riguardanti la selezione dei pazienti, la ricostruzione delle vie biliari e la terapia immunodepressiva sono piuttosto differenti dalle nostre.
6. Starzl T.E., Koep L., Porter K.A., Schroter G.P.J., Weil R. III, Hartley R.B. and Halgrimson C.G.: Decline in survival after liver transplantation. *Arch. Surg.* (IN PRESS).  
Descriviamo i 23 trapianti della terza serie, tentando di dare una spiegazione all'elevata mortalità riscontrata. Un certo numero di pazienti è stato sottoposto a drenaggio del dotto toracico (TDD) lo stesso giorno del trapianto.
7. Starzl T.E., Weil R. III, Koep L.J., Iwaki Y., Terasaki P.I. and Schroter G.P.J. Thoracic duct drainage before and after cadaveric kidney transplantation. *Surg. Gynecol. Obstet.* (IN PRESS).  
Questo articolo puntualizza le metodiche più corrette d'impiego del TDD. Viene dimostrata per la prima volta la possibilità di ottenere un'immunodepressione col solo TDD.  
I principi descritti possono essere applicabili a tutti i trapianti d'organo.